

SINOSI

Titolo	Chemioterapia neoadiuvante a base di docetaxel, cisplatino e 5-fluorouracile (TPF) seguita da radioterapia e chemioterapia concomitante o cetuximab a confronto con radioterapia e chemioterapia concomitante o cetuximab in pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa-collo localmente avanzato. Studio randomizzato, di fase III con disegno fattoriale.
Sponsor	A.V.A.P.O. (Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici) Ricerche – Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo Venezia
Fase clinica	III
Obiettivi dello studio	<p><i>Primari</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Valutare l'efficacia in termini di sopravvivenza globale di una chemioterapia neoadiuvante con il regime TPF, seguita da un trattamento concomitante alla radioterapia con chemioterapia o cetuximab• Valutare la tollerabilità di un trattamento concomitante alla radioterapia con cetuximab rispetto ad un trattamento concomitante di tipo chemioterapico preceduti o meno da chemioterapia neoadiuvante <p><i>Secondari</i></p> <p>Valutare :</p> <ul style="list-style-type: none">• il tasso di risposte complete radiologiche e patologiche alla fine del trattamento• la durata della risposta• la sopravvivenza libera da progressione• la tossicità ematologia e non ematologia• la durata della radioterapia• il numero di interruzioni precoci• le risposte radiologiche complete durante il trattamento radioterapico• il profilo biologico più frequentemente espresso in pazienti con tumore della testa e del collo.• la correlazione tra espressione di marcatori biologici, la risposta al trattamento e la sopravvivenza globale nei diversi bracci.• la qualità della vita mediante il questionario EORTC QLQ-C30
Disegno dello studio	<p>Questo studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto con disegno fattoriale rappresenta la prosecuzione di un precedente studio di fase II, randomizzato, che ha valutato l'efficacia di un trattamento di chemio-radioterapia concomitante preceduta o meno da chemioterapia neoadiuvante a base di TPF nel tumore del testa-collo localmente avanzato.</p> <p>Lo studio, in accordo al disegno fattoriale, consiste in due sottostudi indipendenti tra loro, che seguono differenti schemi di randomizzazione e che hanno differenti obiettivi.</p> <p>I pazienti inclusi verranno sottoposti a una doppia randomizzazione:</p> <ul style="list-style-type: none">– Prima randomizzazione: chemioterapia neoadiuvante a base di TPF verso nessuna terapia neoadiuvante– Seconda randomizzazione: radioterapia e chemioterapia concomitanti verso radioterapia e cetuximab concomitanti

	<p>I criteri di stratificazione alla randomizzazione saranno:</p> <ul style="list-style-type: none">- Stadio T (T1-2 vs T3-4)- Stadio N (N0-1 vs N2-3)- Sede del tumore primario (cavo orale e orofaringe vs ipofaringe) <p>Alla fine dello studio di fase II un Comitato Indipendente di Monitoraggio dello studio ha rivisto i dati riguardanti il tasso di risposta e i profili di sicurezza, decidendo di proseguire la sperimentazione con uno studio di fase III. Come inizialmente pianificato, i pazienti arruolati nello studio di fase II saranno inclusi nella valutazione dei dati dello studio di fase III.</p>
Numero di pazienti	420
Criteri di elegibilità	
<i>Criteri d'inclusione</i>	<ul style="list-style-type: none">- Diagnosi citologica o istologica di carcinoma squamoso della testa-collo- La sede primaria del tumore deve essere una delle seguenti: cavo orale, oro-faringe, ipo-faringe. Saranno esclusi i seguenti tumori a causa della loro mancanza di responsività alla chemioterapia: tumori delle cavità nasali e paranasale e del nasofaringe- Stadio III o IV in mancanza di metastasi a distanza, valutato tramite radiografia del torace, ecografia addominale, o TAC (in caso di anomalie dei parametri di funzionalità epatica): scintigrafia ossea in caso di sintomatologia locale- Una o più lesioni misurabili uni o bidimensionalmente- Tumori considerati inoperabili dopo valutazione multidisciplinare (chirurgo, oncologo medico, radioterapista). Criteri di inoperabilità sono da considerarsi:<ul style="list-style-type: none">o Non resecabilità per motivi tecnici: fissazione/invasione tumorale alla base del cranio o delle vertebre cervicali, interessamento del nasofaringe, e dei linfonodio giudizio dello sperimentatore basato sulla scarsa curabilità. In questa categoria sono inclusi:<ul style="list-style-type: none">▪ Tutti gli stadi T3-4▪ Tutti gli stadi N2-3, ad esclusione dello stadio T1 N2o Pazienti candidati a preservazione d'organo- Nessun precedente trattamento chemioterapico, radioterapico o chirurgico (ad esclusione della biopsia)- Età ≥ 18 anni- Karnofsky Performance Status ≥ 70 (ECOG 0-1)- Non dipendenza da alcol- Aspettativa di vita ≥ 6 mesi- Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale definita come:<ul style="list-style-type: none">o Ematologia<ul style="list-style-type: none">▪ Neutrofili $\geq 2 \times 10^9/L$▪ piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$▪ emoglobina ≥ 10 g/dLo Epatica<ul style="list-style-type: none">▪ Bilirubina totale $< 1 \times ULN$▪ ASAT e ALAT $\leq 2.5 \times ULN$▪ Fosfatasi alcalina $\leq 5 \times ULN$▪ Pazienti con ASAT o ALAT $> 1.5 \times ULN$ in associazione

<i>Criteri d'esclusione</i>	<p>ad un valore di fosfatasi alcalina $>2.5 \times \text{ULN}$ non sono eligibili</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Renale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina serica $<1 \times \text{ULN}$ (in caso di valori borderline la clearance della creatinina deve essere $\geq 60 \text{ mL/min}$ calcolata mediante il metodo di Cockcroft-Gault) <ul style="list-style-type: none"> – Rilascio del consenso informato scritto prima di qualsiasi procedura del protocollo. – Rilascio del consenso informato per la valutazione dei biomarcatori nel sangue. – Rilascio del consenso informato per la conservazione del materiale biologico. – Donne in gravidanza o in allattamento e donne in età fertile che non utilizzino adeguati metodi contraccettivi – Tumori precedenti o concomitanti in altre sedi. Sono da considerarsi eligibili pazienti con carcinoma in situ della cervice uterina, basalioma o carcinoma a cellule squamose della cute se adeguatamente trattati, o altre neoplasie sottoposte ad intervento chirurgico curativo e con nessuna evidenza di malattia da almeno 5 anni. – Qualsiasi precedente chemioterapia o radioterapia – Neuropatia periferica sintomatica di grado ≥ 2, secondo i criteri NCIC-CTG – Ipoacusia di grado ≥ 2, secondo i criteri NCIC-CTG – Altre malattie serie o condizioni mediche che includano: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cardiopatia instabile nonostante il trattamento, infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti la randomizzazione ○ Storia di disordini neurologici o psichiatrici inclusa la demenza ○ Infezioni in atto non controllate ○ Ulcera peptica attiva ○ Ipercalcemia ○ Broncopneumopatia cronica ostruttiva che abbia richiesto l'ospedalizzazione nell'anno precedente la randomizzazione – Ipersensibilità al polisorbato 80 – Necessità di nutrizione per via endovenosa – Perdita di peso superiore al 20% del peso corporeo nei 3 mesi precedenti la randomizzazione – Trattamento concomitante con altri farmaci neoplastici – Partecipazione ad altro studio sperimentale nei 30 giorni precedenti la randomizzazione
Durata dello studio	<p>Il periodo di reclutamento dei pazienti ha una durata attesa di circa 4 anni. Al fine di valutare la sopravvivenza globale, si prevede un follow-up della durata di almeno 2 anni. La durata totale massima dello studio sarà quindi di circa 6 anni.</p>
Regimi di trattamento	<p><u>Radioterapia</u></p> <p>Tumore: 70 Gy in un unico frazionamento giornaliero (2 Gy x1/die, 5 giorni/settimana per 7 settimane).</p> <p>Linfonodi: almeno 50 Gy in un unico frazionamento giornaliero (2 Gy x1/die, 5 giorni/settimana per 6 settimane) in pazienti candidati alla dissezione del</p>

<p><i>CHT neoadiuvante seguita da terapia concomitante di RTX +CHT o cetuximab</i></p>	<p>collo. NB: Nei pazienti N0-N1 e in pazienti non candidati alla dissezione del collo, la dose totale di radioterapia dovrebbe essere almeno di 60 Gy.</p> <p><u>Chemioterapia</u> Cisplatino sarà somministrato alla dose di 20 mg/m²/die in infusione IV della durata di 30 minuti dal giorno 1 al giorno 4. 5-FU sarà somministrato alla dose di 800 mg/m²/die in infusione continua IV per 4 giorni a partire dalla conclusione dell'infusione del cisplatino del giorno 1. Entrambi i farmaci verranno somministrati durante le settimane 1 e 6 di irradiazione, a partire dal 1° giorno di radioterapia.</p> <p><u>Cetuximab</u> Cetuximab sarà dato alla dose iniziale di 400 mg/m², 7 giorni prima dell'inizio della radioterapia come infusione IV della durata di 120 minuti. Le dosi successive saranno di 250 mg/ m² somministrate in infusione IV della durata di 60 minuti, settimanalmente per 7 volte.</p> <p><u>CHT neoadiuvante (TPF):</u> Docetaxel verrà somministrato alla dose di 75 mg/m² per infusione IV della durata di 60 minuti il giorno 1, seguito da cisplatino alla dose di 80 mg/m² per infusione IV della durata compresa tra i 30 minuti e i 180 minuti. L'infusione continua IV di 5-FU alla dose di 800 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 4 a partire dalla conclusione dell'infusione del cisplatino del giorno 1. I cicli verranno ripetuti ogni 3 settimane fino ad un totale di 3 cicli. Il primo giorno di chemioterapia sarà considerato come giorno 1. Dopo 3-5 settimane dalla fine del trattamento neoadiuvante, i pazienti riceveranno un trattamento concomitante di radioterapia e chemioterapia o cetuximab, secondo quanto sopra riportato.</p> <p>La somministrazione di docetaxel dovrà essere preceduta dalla premedicazione a base di: - terapia antibiotica profilattica con ciprofloxacina o simile alla dose di 500 mg p.o. due volte al giorno per 10 giorni, iniziando dal giorno 5. Dovrà seguire un adeguato regime antiemetico che includa farmaci 5-HT3 antagonisti prima e dopo la somministrazione di cisplatino in aggiunta ad un programma di diuresi forzata che includa la somministrazione di almeno 2 litri di fluidi ad ogni ciclo.</p>
<p>Durata del trattamento</p>	<p>I pazienti randomizzati al braccio di trattamento concomitante di RTX +CHT o cetuximab riceveranno 7 settimane di terapia. I pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante seguita da trattamento concomitante di radioterapia +chemioterapia o cetuximab riceveranno 3 cicli di chemioterapia seguiti da 7 settimane di radioterapia + chemioterapia concomitante o cetuximab. In entrambi i bracci alla fine del trattamento i pazienti che abbiano raggiunto una risposta completa nel sito primario di malattia, documentata istologicamente e con interessamento linfonodale N2-N3 saranno sottoposti a dissezione del collo, così come i pazienti con malattia residua linfonodale. La chirurgia sarà considerata anche per i pazienti con malattia residua sul T. La dissezione del collo è raccomandata entro 8-12 settimane dalla fine del trattamento.</p>
<p>Valutazione</p>	<p>– Gli esami clinici saranno effettuati al momento dell'ingresso nello studio, ogni 3 settimane, durante la chemioterapia, alla fine della chemioterapia e</p>

	<p>prima della fine della chemioradioterapia (giorni 21-28 dell'ultimo ciclo) e settimanalmente durante la chemioradioterapia.</p> <ul style="list-style-type: none">- Test ematologici includenti: RBC, WBC, neutrofilii e piastrine ed emoglobina saranno effettuati settimanalmente durante la chemioterapia (ogni 2 giorni in caso di neutropenia di grado 4), così come durante la chemioradioterapia (24 ore prima della somministrazione di Cisplatino e 5-FU)- I test di laboratorio saranno effettuati al baseline prima di ogni ciclo di trattamento durante la chemioterapia, alla fine della parte di chemioterapia, ogni 3 settimane durante la fase di chemioradioterapia dello studio- Un ECG e un RX toracico saranno effettuati al baseline. L'ECG sarà ripetuto durante il trial su indicazione clinica. <p>La risposta verrà valutata attraverso i criteri RECIST.</p> <p>La conferma patologica della risposta sarà accertata solo in pazienti che abbiano raggiunto una risposta completa o parziale, clinicamente documentata nel sito primario.</p> <p>La risposta patologica completa nel sito primario sarà valutata effettuando una biopsia del tumore primario in pazienti in grado di dare il loro consenso all'effettuazione della conferma patologica della risposta.</p> <p>Le biopsie saranno eseguite sotto anestesia dopo 6-12 settimane dal completamento della chemioradioterapia per entrambi i bracci.</p> <p>La determinazione del livello dei marcatori biologici selezionati verrà eseguita su materiale ematico raccolto durante la terapia seguendo il seguente schema:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ braccio A: prelievi ai giorni -7, 8, 22, 36 e 50, per un totale di 5 prelievi (i campioni di sangue verranno raccolti in occasione dei prelievi già previsti per il protocollo di trattamento);▪ braccio B: un prelievo prima del primo ciclo di chemioterapia di induzione (TPF), e prelievi ai giorni -7, 8, 22, 36, 50, per un totale di 6 prelievi (i campioni di sangue verranno raccolti in occasione dei prelievi già previsti per il protocollo di trattamento) <p>Si procederà all'analisi quantitativa dei seguenti marcatori biologici:</p> <ul style="list-style-type: none">• Citochine angiogenetiche e molecole di adesione cellulare;• Proteine coinvolte nel pathway di signalling di EGFR (EGF, TGF-α, EGFR solubile);• Cellule tumorali circolanti (CTC) e cellule endoteliali circolanti (CEC) <p>I campioni di sangue necessari allo studio biologico (15 ml) verranno raccolti in occasione dei prelievi già previsti per il protocollo di trattamento. Per la raccolta di sangue intero verranno utilizzate una provetta EDTA-K2 da 10 ml e per la raccolta di siero una provetta SST da 5 ml che verrà centrifugata a temperatura ambiente a 1500 g.</p> <p>L'analisi di EGF, TGF-α, sEGFR verrà eseguita nel siero con tecnica ELISA. Le citochine angiogenetiche e le molecole di adesione verranno dosate nel siero mediante tecnologia multiplexing (x-MAP) che permette la determinazione simultanea di diverse analisi in quantità molto ridotte di campione (da 12 a 50 μl).</p> <p>Le CTC e le CEC verranno quantificate su sangue intero con tecnica di citometria a flusso sulla piattaforma CellSearch, utilizzando rispettivamente CellSearch™ Circulating Tumor Cell Kit e CellSearch™ Circulating Endothelial Cell Kit. Le indagini verranno condotte presso il laboratorio Associazione ABO /</p>
--	---

	Centro Regionale Specializzato per i Biomarcatori Diagnostici, Prognostici e Predittivi [ex Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore - CRIBT], Dipartimento di Patologia Clinica, Ospedale Civile di Venezia.
Criteria di valutazione	
<i>Attività</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Il tasso di risposta tumorale (CR e PR) – La durata della risposta sarà calcolata in ogni braccio come l'intervallo tra l'inizio del trattamento e la data di documentata progressione della malattia.
<i>Efficacia</i>	<ul style="list-style-type: none"> – OS è definito come il tempo intercorrente tra la data di randomizzazione e la data di morte per qualsiasi causa. I soggetti di cui non sia stata riportata la morte al momento dell'analisi saranno censorizzati all'ultima data in cui sia noto siano vivi. – PFS è definito come il tempo intercorrente tra la data di randomizzazione e la data della prima progressione, secondo tumore primario o morte per qualunque causa, qualunque di essi avvenga prima. Soggetti che non siano progrediti o morti nel corso dello studio saranno censorizzati alla data dell'ultima valutazione disponibile. Il tempo di fallimento del trattamento sarà calcolato dalla data di inizio del trattamento fino alla data di diagnosi della progressione, al ritiro dal trattamento in studio per qualsiasi motivo, alla somministrazione di un altro trattamento antitumorale, al decesso per qualsiasi causa, qualunque di essi avvenga prima. – La qualità di vita sarà valutato attraverso il questionario EORTC QLQ-C30
<i>Sicurezza</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Tossicità, valutata tramite la scala NCIC-CTG durante la chemioterapia di induzione e durante la fase di trattamento concomitante e attraverso i criteri di morbilità RTOG/EORTC per le reazioni tardive alla radioterapia. – Frequenza e natura delle reazioni serie – Interruzioni premature
Metodi statistici	
<i>Dimensione campionaria</i>	<p>In accordo al disegno fattoriale dello studio, due sono gli obiettivi primari dello studio. L'obiettivo primario dello studio è confrontare i due bracci di trattamento (TPF seguito da radioterapia più chemio o cetuximab versus radioterapia più chemio o cetuximab) in termini di sopravvivenza globale. In più verrà comparato in termini di sicurezza il trattamento chemioradioterapico concomitante con il trattamento radioterapico più cetuximab (obiettivi primari).</p> <p>Per quanto riguarda l'effetto sulla sopravvivenza globale di un trattamento di chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia concomitante a chemioterapia o cetuximab, con un rapporto di randomizzazione 1:1, sono richiesti 204 eventi per avere una potenza dell'80% per evidenziare un hazard ratio di 0.675 in favore del braccio con chemioterapia neoadiuvante (che si traduce in una differenza assoluta del 12% nella sopravvivenza a 3 anni dal 52.5% al 64.5%) con un errore di I tipo pari al 5% bilaterale, utilizzando la versione Mantel-Cox del log-rank test.</p> <p>Con un arruolamento uniforme della durata di 4 anni ed un successivo follow-up di altri 2 anni, il numero totale di pazienti richiesti per ottenere una differenza assoluta del 12% è 420 (210 per braccio).</p> <p>Siccome i 101 pazienti dello studio di fase II saranno inclusi nell'analisi finale, i pazienti da arruolare in questo studio di fase III sono 319.</p> <p>Lo stesso numero di pazienti permetterà anche di evidenziare una differenza assoluta del 10% (da 35% a 45%) nell'incidenza di mucosite e/o disfagia di grado 3-4 tra i trattamenti concomitanti di radioterapia e chemioterapia o cetuximab con potenza del 80%.</p>

Analisi statistica

I dati di sopravvivenza saranno descritti tramite le curve di Kaplan-Meier e i gruppi saranno confrontati tramite il log-rank test. L'impatto di potenziali confondenti sarà valutato in un modello multivariato di Cox, includente le variabili di stratificazione. Sia per la valutazione della risposta che per la tossicità (grado 3-4 verso altro) sarà utilizzato un modello logistico. Le interruzioni del trattamento dovute agli eventi avversi saranno analizzate tramite il test esatto di Fisher.

Tutte le analisi statistiche saranno condotte secondo l'approccio "per intenzione al trattamento", quindi tutti i pazienti randomizzati e che abbiano soddisfatto i criteri di eleggibilità saranno inclusi nell'analisi di efficacia nel braccio assegnato da randomizzazione.